

APLASTISCHE ANÄMIE NACH ARZNEIMITTELEINWIRKUNG

(Zusammenfassende-Darstellung
der mitgeteilten Beobachtungen von 1951-1961)

von

HUSCHANG IRANNEJAD

1965

APLASTISCHE ANÄMIE NACH ARZNEIMITTELEINWIRKUNG
(Zusammenfassende Darstellung
der mitgeteilten Beobachtungen von 1951-1961)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
HUSCHANG IRANNEJAD
aus Ahwaz/Iran



MAINZ 1965

Dekan: Professor Dr. G.Korting
Referent: Professor Dr.med. L.Friederici
Korreferent: Professor Dr.med. Duesberg
Tag der mündl.Prüfung: 25. Mai 1965



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz

MEINER FRAU INGRID

IN DANKBARKEIT

GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

EINLEITUNG	1
HAUPTTEIL: Ursachen der aplastischen Anämie	3
1. Strahlen	3
2. Chemische Stoffe	3
a) Benzol und seine Derivate	3
b) Antibiotika und Antiepileptika	6
c) Tuberkulostatika	15
d) Sulfonamide und andere Stoffe	17
DISKUSSION	21
SCHLUSSWORT	30
LITERATURVERZEICHNIS	31

EINLEITUNG

Seit EHRLICH (29) den Ausdruck "aplastische Anämie" prägte, wurden viele Namen für diese Art der Anämie angewandt: Fehlen des Knochenmarks, hämorrhagische aleukämie, areregenerative Anämie, Panmyelophthise, Markinsuffizienz, toxische paralytische Anämie, progressive Hypocytämie, hypoplastische Anämie, hartnäckige Anämie und adynamische Anämie. Die Vereinigung zur Klärung der Fachausdrücke von Zellen und Krankheiten, von Blut und blutbildenden Organen hat den Ausdruck "hypoplastische, normocytische oder makrocytische Anämie infolge unbekannter Ursache" empfohlen.

Keiner dieser vorgeschlagenen Namen ist völlig zufriedenstellend. Der Haupteinwand gegen den Ausdruck "aplastische Anämie" ist, daß eine große Anzahl von Patienten, die übereinstimmende Blutbefunde und klinische Symptome wie die aplastische Anämie haben, doch ein gutes Knochenmark besitzen, welches öfter mehr normo- oder hyperzellulär ist als hypozellulär. Da aber oft herausgestellt wurde, daß Knochenmarksfunktion und Knochenmarksmorphologie in Wechselbeziehung stehen, kann man den Ausdruck "aplastisch" verwenden, um entweder die Morphologie oder die funktionelle Unzulänglichkeit des Knochenmarks zu bezeichnen. Wahrscheinlich wird die Bezeichnung für diesen Typ der Anämie unzureichend sein, bis man mehr über die Ätiologie und pathologische Physiologie erfahren hat. Inzwischen kann man den Ausdruck "aplastische Anämie" gebrauchen, da er der sprachgebräuchlichste von allen ist.

Es steht fest, daß die aplastische Anämie ein immer wiederkehrendes Problem in der Hämatologie darstellt und sogar an Häufigkeit zunimmt. Aus diesem Grunde erschien es wünschenswert, eine Analyse dieser großen Zahl von Patienten mit der genannten Krankheit vorzunehmen, um einige Anhaltspunkte zu finden, die dazu beitragen, einigen dieser Probleme näherzukommen, die dieser Typ der Anämie bietet.

Der Begriff der aplastischen Anämie hat viele Bedeutungen. Eigentlich gehören dazu sämtliche Anämieformen, die durch eine verminderte Bildung der Blutkörperchen zustandekommen. Wenn wir von aplastischer Anämie sprechen, dann meinen wir meistens Krankheitsbilder, die hämatologisch mit einer Verminderung der roten und weißen Blutkörperchen und Blutplättchen einhergehen und die klinisch in erster Linie Symptome aufweisen, die auf das Fehlen der verschiedenen korpuskulären Blutelemente zurückzuführen sind. Wir finden demnach Anämiesymptome wie Müdigkeit, Leistungs-

schwäche, Kopfschmerzen usw., daneben aber auch - infolge Fehlen der Leukozyten - eine Infektionsbereitschaft und als Ausdruck der Thrombocytopenie eine Blutungsbereitschaft. Äußerst selten kommen auch Krankheitsbilder vor, die eine isolierte Verminderung der roten Blutkörperchen aufweisen. Diese Krankheitsbilder werden als aplastische Anämie im engeren Sinne oder als Erythroblastophthisen bezeichnet. Sie sind allerdings äußerst selten und ungeklärt.

URSACHEN DER APLASTISCHEN ANÄMIE

1. Strahlen

Wenn man den verschiedenen schädigenden Einflüssen nachgeht, die eine aplastische Anämie auslösen können, so sind - wie BEGEMANN (6) mitteilt - die ionisierenden Strahlen seit langem bekannt und in ihrer das Knochenmark schädigenden Wirkung sichergestellt. Seitdem die Entdeckerin der radioaktiven Strahlen, Mme. Curie, an einer aplastischen Anämie starb, liegen eine große Zahl von Beobachtungen darüber vor, aus denen hervorgeht, daß Menschen, die intensiv mit Röntgenstrahlen, Radium oder Thorium in Berührung kamen, an einer aplastischen Anämie erkrankten. Auch unter den Einwohnern von Hiroshima und Nagasaki sind - wie KAWAKITA (50) und MIYAKE (72) berichten - neben chronischen Leukämien aplastische Anämien aufgetreten. Bei rechtzeitigem Aussetzen der Strahlenbehandlung haben die aplastischen Anämien, die infolge von Röntgenstrahlen-Einwirkungen entstanden sind, eine gute Prognose.

2. Chemische Stoffe

a) Benzol und seine Derivate:

Unter den chemischen Stoffen, die einen schädigenden Einfluß auf die Blutbildung ausüben, sind vor allem das Benzol und seine Derivate zu nennen. Wenn diese Stoffe über eine längere Zeit hin in niedrigeren Konzentrationen eingeatmet werden, so führt eine dann vorherrschende besondere Affinität zum Knochenmark zu schweren Störungen in der Bildung aller Zellsysteme. Im allgemeinen wird durch das Benzol die Bildung von Erythrocyten, Leucocyten und Thrombocyten in gleichem Maße betroffen. Seltener kommt es jedoch vor, daß ein Knochenmarksanteil besonders stark in Mitleidenschaft gezogen wird, so daß klinisch eine Anämie, Leukopenie oder Verminderung der Blutplättchen das Krankheitsbild beherrschen kann. Unter den gewerblichen Giften sind weiterhin zu erwähnen: der Tetrachlorkohlenstoff und das Trichloräthylen.

RAVINA, MAUPIN, CLAISSE und CHIMENES (87) berichten über ein 20-jähriges Mädchen, bei dem nach Arbeiten mit Toluol eine Panmyelophthase entstand. Bei der Aufnahme zeigte die Blutuntersuchung folgendes Bild: 900 000 Erythrocyten, 800 Leucocyten mit 43% polynucleären Elementen und 178 000 Thrombocyten. Der Farbindex betrug 1,55. Gerinnungs- und

Blutungszeit waren normal. Die Autoren schreiben über eine interessante Therapie, die sie bei dem Mädchen angewandt haben. Sie haben der Patientin nach mehreren erfolglosen Bluttransfusionen das Blut übertragen, welches vorher zentrifugiert wurde und dem man nur jene Zellschichten entnahm, die vorwiegend Leuko- und Thrombocyten enthielten. Daraufhin besserte sich das Allgemeinbefinden sehr deutlich.

HAYHOE (41) schreibt über einen 45-jährigen Arbeiter, der in einer Fabrik 2 Monate lang mit T.N.T. (Trinitrotoluol), danach 6 Monate mit Ammonium-Nitrit und anschließend ein weiteres halbes Jahr mit Aluminium-Dampf gearbeitet hatte. Der Mann wurde wegen Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Muskelschwäche und -schmerzen im Krankenhaus aufgenommen. Bei der Aufnahme hatte er folgendes Blutbild: Hb 7,3 g; Erythrocyten 2 200 000; Leukocyten 5 200 (mit 13% Neutrophilen, 84% Lymphocyten und 3% Monocyten) und 20 000 Thrombocyten. Das Sternalpunktet zeigte eine Aplasie von roten Zellen und Granulocyten mit insgesamt 60% Lymphocyten. Die eingeleitete Therapie mit Eisen-Präparaten, Vitamin B₁₂ und Bluttransfusionen konnte dem Patienten keine Hilfe mehr bringen.

STRAUS (101) berichtet über die Kasuistik dieser Fälle, bei denen infolge chronischer Einwirkung von Tetrachlorkohlenstoffdämpfen eine aplastische Anämie auftrat und in deren Verlauf schwere Blutungen den Tod herbeiführten. Es handelte sich um Männer im Alter von 24 - 28 Jahren, die beruflich in schlecht ventilierten Räumen während längerer Zeit (2 bzw. 6 1/2 Monate Monate und 3 Jahre) Tetrachlorkohlenstoff als Reinigungs- und Lösungsmittel benutzt hatten. Der Wirkungsmechanismus des Tetrachlorkohlenstoffes hinsichtlich der beobachteten Hämorrhagischen Erscheinungen ist nicht genau bekannt. Der Verfasser hält es für möglich, daß es auf Grund eines Leberschadens zu einer Verminderung der Prothrombinaktivität und durch Kumulation bei chronischer Einwirkung zu einem direkten toxischen Einfluß auf das Knochenmark kommt.

GIAMMARINARO (35) schreibt über einen 44-jährigen Drucker, der viele Jahre mit Xylol in Berührung kam und an einer aplastischen normochromen Anämie mit Leber- und Milzschwellung erkrankte. Mehrere Punktionen förderten kein Knochenmark. Der Patient wurde vergeblich mit Bluttransfusionen behandelt und starb nach neun Monaten. Bei der Sektion zeigte sich bei allen untersuchten Knochen eine bedeutende Verdickung der Compacta und Spongiosabälkchen. Man fand nur wenig blutbildendes Gewebe.

HAYDN (40) berichtet über zwei Fälle von Benzolintoxikationen mit nach-

folgender Knochenmarksinsuffizienz. Bei den Patienten traten nach einer halb- bzw. eineinhalbjährigen Inhalation von Benzoldämpfen die ersten klinischen Symptome, wie Nasenbluten und hämorrhagische Diathese, auf. Auffallend war eine leichte Hyperplasie des Marks mit vorwiegender Beteiligung des Reticulum, Linksverschiebung der Leukopoese und Erythropoese bei Leukopenie und Anämie im strömenden Blut. In einem Fall traten typische Megaloblasten auf.

KEGELS (52) beschreibt eine eigene Beobachtung, in welcher ein bis dahin gesunder Arbeiter, der Fußböden mit zerstäubtem "white spirit" behandelte, mit dem typischen Zeichen einer aplastischen Anämie (Erythropenie, Thrombopenie, Leukopenie mit relativer Lymphocytose) erkrankte. Der Autor weist darauf hin, daß man in ähnlichen und unklaren Fällen an "white spirit", ein Gemisch aus aromatischen Verbindungen, welches durch Destillation des Rohpetroleums bei 153 - 185°C erhalten wird, als Krankheitsursache denken müsse.

LACHNIT und REIMER (58) erwähnen drei Panmyelophthisen mit letalem Ausgang durch Benzol und seine Homologen. Eine Patientin hatte während zehnjähriger Exposition am Arbeitsplatz weder subjektive noch objektive Erscheinungen. Zwei Jahre nach Aufgabe der Arbeit kam es unter einer Entbindung zur Manifestation. In den beiden Fällen dekompensierte das vorgeschädigte Knochenmark während einer Schwangerschaft bzw. nach Einatmen von Xyloldämpfen während eines Brandes.

Tabellarische Darstellung der oben genannten Fälle:

Autor	Jahrgang	Zahl d. Fälle	Medikamente
RAVINA, MAUPIN, CLAISSE und CHIMENES	1951	1	Toluol
HAYHOE	1953	1	Trinitrotoluol
STRAUS	1954	3	Tetrachlorkohlen- stoffdämpfe
GIAMMARINARO	1956	1	Xylol
HAYDN	1957	2	Benzoldämpfe
KEGELS	1958	1	white spirit
LACHNIT, REIMER	1959	3	Benzol- u. Xylol- dämpfe

b) Antibiotika und Antiepileptika:

Von den Antibiotika wurde als erstes das Chloramphenicol (d-Threo-1-p-nitrophenyl-2-dichloracetyl-amino-propandiol) synthetisiert. Diese Tatsache ermöglichte die schnelle Verbreitung und ausgedehnte Anwendung des Therapeutikums. Kaum hatte das Mittel in der Therapie Verbreitung gefunden, sind auch schon die ersten Mitteilungen über seine toxischen, insbesondere knochenmarkschädigenden Wirkungen erschienen.

RICH, RITTERHOFF und HOFFMANN (89) teilten einen Fall mit, der wegen Infektion der Harnwege und einer Purpura in den letzten Monaten vor dem Tode allerdings nur Chloramphenicol bekam. Der Patient bot in den letzten Wochen und bei der Autopsie das Bild einer aplastischen Anämie.

SMILEY, CARTWRIGHT und WINTROBE (99) berichten über folgende tödliche Fälle von aplastischer Anämie nach Anwendung von Chloramphenicol bzw. Chloromycetin:

1) Ein 29-jähriger Mann bekam 1949 wegen jahrelang auftretender Urticaria insgesamt 7,0 g Chloramphenicol. Das damalige Blutbild war normal. 1950, nach 6,0 g Chloramphenicol, traten Petechien an den Beinen auf, und der Patient bekam hohe Temperaturen. Das Blutbild zeigte folgendes Bild: Erythrocyten 4 070 000, Hb 13,8 g%, mittleres Erythrocytenvolumen $90 \mu^3$, mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrocyten 38%, Reticulocaten 0,1%, Leukocyten 3.350 (mit 7 Jugendlichen, 26 Polymorphkernigen, 52 Lymphocyten und 15% Monocyten) und 18 000 Thrombocyten. Blutungszeit über 12 Minuten, Gerinnungszeit 11,5 Minuten. Das Knochenmark zeigte im Sternum (bzw. Ilium nach vier Wochen) 3,7 (1,6) Myeloblasten, 0 (0,3) Promyelocyten, 0,6 (0,3) Myelocyten, 2,0 (4,3) Metamyelocyten, 9,7 (22,2) Polymorphkernige, 82,3 (63,3) Lymphocyten, 1,3 (5,0) Monocyten, 0,3 (1,0) basophile Normoblasten, keine polychromatophilen Normoblasten, 0 (2,0%) orthochromatophile Normoblasten und keine Megakaryocyten. Trotz Transfusionen, ACTH und Splenektomie verstarb der Patient nach intracraniellen Blutungen. Die Milz zeigte eine Hyperplasie des Reticulums, wenige myelo-poetische Herde und mäßige Hämosiderose.

2) Bei einem 6-jährigen Mädchen kam es nach unregelmäßigen Gaben von Chloromycetin während eines Jahres zu Petechien. Das Blutbild zeigte 3 760 000 Erythrocyten, 11,5 g% Hb, 3 650 Leukocyten (mit 92% Lymphocyten, 5% Polynucleären und 3% Monocyten), 40 000 Thrombocyten, Gesamtbilirubin 0,8 mg%, Blutungszeit 12 Minuten und Gerinnungszeit 13,5 Minuten, was ohne Angabe der Methode als normal bezeichnet wird. Im Kno-

chenmark fand man 90% Lymphocyten. Nach Cortison-Behandlung sind die Leukocyten auf 9 600 (mit 98% Lymphocyten) angestiegen. Aber die starken subcutanen Blutungen und Nasenblutungen konnte man nicht mehr behandeln, und daraufhin kam das Mädchen ad exitum.

3) Ein ähnlicher verlaufender Fall bei einem 8-jährigen Mädchen wird noch ausführlich mitgeteilt.

STURGEON (102) schildert vier letale aplastische Anämien bei einem 22 Monate alten, 5 1/2-jährigen, 6 1/2-jährigen und 6-jährigen Kind, die wegen geringfügiger Darm- und Erkältungsinfekte Chloromycetin bekamen.

CLAUDON und HOLBROOK (20) erzählen in ihrem Bericht von den folgenden zwei Fällen:

1) Eine 71-jährige Arztwitwe hatte ohne ärztliche Verordnung zur Verhütung von Infekten und gegen gelegentliche Drüsenschwellung insgesamt 24,0 g Chloramphenicol eingenommen. Ein Jahr später erkrankte sie akut an allgemeiner Schwäche mit diffusen Petechien der Haut und Mundschleimhaut. Das Blutbild zeigte 3 910 000 Erythrocyten, 11,5 g% Hb, 2 800 Leukocyten, 7% Stabkernige, 13% Segmentkernige, 80% Lymphocyten und spärliche Thrombocyten. Trotz täglicher Bluttransfusionen und ACTH-Behandlung kam die Patientin ad exitum.

2) Ein 92-jähriger Mann erhielt wegen Pyurie und Harnretention 6 mal täglich 0,5 g Chloramphenicol mit Penicillin. Anschließend haben die Ärzte bei ihm eine Vasektomie und transurethrale Prostatektomie vorgenommen. Danach bekam er nach täglichen Bluttransfusionen zusätzlich noch 1,5 bis 3,0 g Chloramphenicol. Insgesamt hatte er 91,5 g Chloramphenicol erhalten. Drei Monate später zeigte die Blutkontrolle 1 Mill. Erythrocyten, Hb 4,0 g%, Leukocyten 2 100 (mit 28 Granulocyten, 59 Lymphocyten und 9% Monocyten), Thrombocyten 25 000, Blutungszeit 13 Minuten, Hämatokritwert 25%, mittleres Erythrocytenvolumen $96 \mu^3$, mittlerer Erythrocytenhämoglobingehalt $32,5 \mu^3$, mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrocyten 33%, Gesamteisenspiegel 32,5 μ %, Serumhämoglobin 3,4 mg%, Reticulocyten 0,6%, Coombs-Test negativ. Im Knochenmark fand man ein völliges Fehlen der hämatopoetischen Elemente, wenig Reticulumzellen, Plasmazellen und Lymphocyten. Der Patient ist trotz intensiver Behandlung mit Transfusionen je 500 ccm, Leberextrakt, Folsäure, Vitamin B₁₂ und Ascorbinsäure zugrunde gegangen.

RHEINGOLD und SPURLING (88) berichten über fünf tödlich verlaufende Fäl-

le von aplastischer Anämie nach Chloramphenicol (5,5 g bis 60 g Gesamtmenge). Die Blutveränderungen traten 1 - 8 Wochen nach Absetzen des Medikamentes auf. Bei all diesen Patienten war die Behandlung mit Cortison, Vitamin B₁₂, Vitamin C, Bluttransfusionen, Penicillin, Terramycin und Streptomycin erfolglos. Die Verfasser erwähnen noch drei weitere tödlich verlaufende Fälle und 16 Fälle mit Erholung aus der Literatur, bei denen Chloramphenicol ebenfalls zu schweren Knochenmarkstörungen führte.

HARGRAVES, MILLIS und HECK (37) geben eine kurze Zusammenfassung über zehn Fälle von aplastischer Anämie nach Chloramphenicol. Sieben Patienten starben infolge unstillbarer Blutungen. Die Purpura begann meist etwa vier Wochen nach Beginn der Chloramphenicol-Behandlung.

RUCCIA (92) berichtet über einen interessanten Fall von einem 5-jährigen Mädchen, das wegen andauernden Fiebers, welches als typhös angesehen wurde, dreistündlich ein Chloramphenicolzäpfchen erhielt. Die Tagesdosis betrug 2 g (!) bei 16 kg Gewicht. Am 3. Tag nach Verabreichung sank das Fieber, aber es trat eine schwere Anämie auf (Hb 13%, Erythrocyten 700 000/cmm). Die Blut- und Sternalpunktatuntersuchungen zeigten das Bild einer partiellen aplastischen Anämie, die vorwiegend das erythropoetische System betraf. Die Behandlung durch wiederholte Transfusionen, Vitamin B₁₂, Eisen peroral und Leberextrakt war erfolgreich, und das Mädchen erholte sich wieder gut.

WOLMAN (116) schreibt von einem 6-jährigen Jungen, der wegen Keuchhusten-Verdacht insgesamt 12,0 g Chloramphenicol in 24 Tagen erhielt. Bei ihm entwickelten sich etwa sieben Tage nach Beendigung der Behandlung ein Ikterus und eine aplastische Anämie. Die Blutkontrolle zeigte: Hb 7,1 g%, 2 Mill. Erythrocyten, 3.000 Leukocyten, 60 000 Thrombocyten, 15 Minuten Blutungszeit und 4 Minuten Gerinnungszeit. Trotz der intensiven Behandlung stark der junge Patient unter Hämorrhagien. Bei der Sektion fiel außer verfetteter Knochenmark und den Blutungen in allen Organen histologisch die generalisierte Verfettung der vergrößerten Leber auf. Der Verfasser weist darauf hin, daß die Tagesdosis bei der Petrusisbehandlung zwar bis 100 mg/kg am Tag beträgt, aber nur fünf Tage lang. Im vorliegenden Fall dauerte die Behandlung fast fünfmal so lange.

WILSON, HARRIS, HENSTELL, WITHERBEE und KAHN (114) berichten über zwei folgende Fälle:

1) Eine 39-jährige Frau war wegen Bronchiektasen mit Sulfadiazin, später mit Penicillin-Aerosol und schließlich mit Chloramphenicol zweimal wöchentlich mit 1,0 g, dreizehn Monate lang, behandelt worden. Sie bekam insgesamt 52 g Chloramphenicol. Die spätere Blutuntersuchung ergab 1 700 000 Erythrocyten, 6,0 g% Hb, 1 110 Leukocyten (mit 8% Neutrophilen und 92% Lymphocyten) und 15 000 Thrombocyten. Die Kranke starb an unstillbarem Nasenbluten. Das hypoplastische Knochenmark enthielt fast keine normalen Markzellen, sondern außer einigen Lymphocyten zahlreiche Plasmazellen.

2) Die zweite Kranke hatte auch wegen Bronchiektasen Chloramphenicol (zweimal wöchentlich 1,0 g) bekommen. Die Punktion des hypoplastischen Sternalmarkes ergab folgendes Bild: 27% Polymorphkernige, 5% Metamyelocyten, 2% Myelocyten, 7% Eosinophile, 28% kleine Lymphocyten, 31% Normoblasten und keine Megakaryocyten. Die Gesamtmenge an Chloramphenicol betrug bei ihr 56 g. Sie hatte allerdings keine andere Arznei bekommen; man konnte sie noch retten.

HAWKINS und LEDERER (39) beschreiben die tödliche aplastische Anämie bei zwei Kindern (Mädchen von 4 und 7 1/2 Jahren), bei denen sich nach Chloramphenicol, das wegen Keuchhusten gegeben wurde (20 g in 27 Tagen bzw. 28 g in 44 Tagen), zuerst ein Ikterus, dann eine aplastische Anämie entwickelten. Der Ikterus setzte 12 bzw. 5 Tage nach Beendigung der Chloramphenicol-Behandlung ein. Der Tod trat in beiden Fällen nach massiven Blutungen ein. Die Thrombocyten waren völlig aus dem peripheren Blut geschwunden. Das Knochenmark war aplastisch und enthielt lediglich mehr Lymphocyten als das Blut.

Der Fall eines 48-jährigen Patienten, welcher von THOMPSON und ROWE (105) beschrieben wurde, lehrt uns, daß bei sensiblen Individuen relativ geringfügige Chloromycetin-Mengen zu einem therapeutisch unbeeinflussbaren Zusammenbruch des Knochenmarkes führen können. Der Patient hatte über einen Zeitraum von über zwei Jahren in verschiedenen langen Abständen jeweils für wenige Tage bei Erkältungsinfekten und dergleichen Chloromycetin (ca. 1 000 mg) erhalten und bot bei seiner ersten Krankenhausaufnahme das Bild einer Thrombopenie und normochromen Anämie. Auf Bluttransfusionen, Plättchenübertragungen sowie ACTH- und Cortisontherapie wurde wiederholt eine Besserung erzielt, aber insgesamt verschlechterte sich das klinische und hämatologische Bild successiv. Das Mark wurde immer zellärmer und bestand zuletzt nur noch aus reinem Fettmark. Die Megakaryocyten waren von Anfang an stark vermindert und die Blutungsneigung dementsprechend oft recht erheblich.

BARRERAS, LAVERNIA und URRUTIA (3) schildern den Fall von einem 5-jährigen Jungen, der wegen rezidivierender Angina im Verlauf eines halben Jahres intermittierend Chloramphenicol als Suppositorien und per os erhielt. Drei Wochen nach Absetzen des Medikamentes erkrankte das Kind an aplastischer Anämie, der es erlag.

JOHNSTON (48) teilt einen Fall von aplastischer Anämie bei einer 56 Jahre alten Hausfrau mit. Die Patientin hatte wegen chronischer Bronchitis Chloramphenicol in einer Menge von 40 g in 4 Monaten bekommen. Danach fiel das Hb auf 30%, Erythrocyten 2 080 000, Reticulocyten 1,2%, Leukocyten 4 100, Thrombocyten weniger als 40 000. Man konnte die Patientin nach entsprechender medikamentöser Behandlung und Transfusionen, darunter auch das Blut eines Patienten mit Polycythämie, das 750 000 Blutplättchen enthielt, retten.

BASSI und BRILLI (4) beschreiben eine eigene Beobachtung: eine 61-jährige Patientin wurde wegen Paratyphus mit insgesamt 132 g Chloramphenicol behandelt und verstarb an einer schweren aplastischen Anämie.

BERNARD und ATTAL (10) sahen in einem Jahr 12 schwere Aplasien, davon 6 mit tödlichem Ausgang. Sie empfehlen, als beste Prophylaxe der aplastischen Anämie eine strenge Indikation für Chloramphenicol zu fordern.

ETCHEVERRY, CAPALBOY und PANTANO (30) beobachteten eine 80-jährige Patientin, die nach einer erfolglosen Behandlung mit Penicillin und Streptomycin 14 g Chloramphenicol innerhalb neun Tagen erhielt. Unmittelbar danach entwickelte sich eine leichte Anämie. Bei der sternalen Knochenmarkpunktion wurden spärliche Markbröckel gewonnen, die ein fast vollständiges Fehlen der Erythroblasten und Granuloblasten und nur wenige Promyelocyten und reife Eosinophile sowie normale Megakaryocyten und eine leichte Vermehrung der Plasmazellen zeigten. Nach der Behandlung ergab eine weitere Punktion ein cytologisch normales Knochenmark bei gleichfalls wieder normalisiertem Blutbefund.

VISCONTI (108) schreibt von einer Patientin, welche wegen einer Pyelocystitis zuerst 12 Tage lang, nach einer Pause von 5 Tagen nochmals 16 Tage lang, mit insgesamt 60 g Chloramphenicol behandelt worden war. Es trat eine tödlich verlaufende Panmyelophthase auf. Der Verfasser empfiehlt für eine Kur, die nicht über 10 Tage hinaus durchgeführt werden sollte, insgesamt 25 - 26 g Chloramphenicol.

Einer Vierzehnjährigen, die von CABLE und REID (15) beobachtet wurde, waren nacheinander Sulfonamide, Terramycin und schließlich Chloramphenicol wegen einer Acne vulgaris verordnet worden. Die Hepatitis, die von dem Verfasser als Komplikation der Therapie aufgefaßt wurde, konnte mit Erfolg behandelt werden. An der zweiten Komplikation, der aplastischen Anämie, verstarb das Mädchen.

BELYAEVA (8) teilt zwei Fälle von aplastischer Anämie bei Behandlung mit Chloramphenicol mit. In einem der mitgeteilten Fälle hatte der Patient unkontrolliert über viele Wochen Chloramphenicol (etwa 70 g) eingenommen und war zwei Monate danach an einer aplastischen Anämie erkrankt, von der er sich - trotz stationärer Behandlung - nicht mehr erholte.

DAY, CONRAD und DOAN (24) schreiben von einem 6-jährigen Knaben, der bei Bauchschmerzen unklare Temperatur hatte und mit Chloramphenicol behandelt wurde. Das Medikament zeigte aber nur einen vorübergehenden Einfluß auf das Krankheitsbild, zu dem sich eine Schwellung der cervicalen Lymphknoten und eine Epistaxis gesellten. Die Markuntersuchung ergab eine weitgehende Aplasie; das periphere Blutbild zeigte folgende Werte: 1 500 Leukocaten, 3 280 000 Erythrocyten und 3 820 Thrombocyten. Trotz Behandlung und zweimaliger Übertragung von Knochenmark der Mutter starb der Junge unter den Zeichen der Haut- und Schleimhautblutungen am 14. Tag nach der Aufnahme. Bei der Autopsie zeigte das Knochenmark Fettgewebe und war mit Nekrosen durchsetzt.

Eine 20-jährige Patientin, die von OZER, TRUAX und LEVIN (80) beschrieben wurde, erhielt auf Grund eines Mißverständnisses während 14 Tagen die ungewöhnlich hohe Dosis von 12 g Chloramphenicol täglich. Nach knapp zwei Wochen fielen das Hämoglobin und die Erythrocytenzahl. Es trat ferner eine Thrombopenie von 75 000 auf, und im Sternalmark wurde eine hochgradige Reduktion aller roten Elemente mit Auftreten von vereinzelt Megaloblasten beobachtet. Nach Absetzen des Chloramphenicol schlug das Mark in ein zellreiches rotes Regenerationsmark um, das rote periphere Blutbild erholte sich wieder.

McCURDY (58) hat anhand mehrerer Untersuchungen an 15 Patienten festgestellt, daß bei hämatologischen Nebenwirkungen des Chloramphenicols eine am Knochenmark nachweisbare Schädigung der Erythropoese im Vordergrund steht, die schon vor dem Auftreten einer Anämie am Absinken der Reticulo-

cyten im peripheren Blut erkannt werden kann. In den meisten untersuchten Fällen lag auch eine Schädigung der Thrombo- und Granulopoese vor. Der Verfasser empfiehlt, während einer Chloramphenicoltherapie - zumindest, wenn sie über einen Zeitraum von mehr als 6 - 8 Tagen durchgeführt werden muß - eine Reticulocyten-Bestimmung zur rechtzeitigen Erkennung der Knochenmarksbeeinträchtigung durchzuführen.

NUGUID und BACON (77) berichten über den Fall eines 18-jährigen Jungen mit schweren blutigen Durchfällen, hochgradigem Gewichtsverlust bei chronischem Ulcus colitis. Der Patient war bereits 8 Monate vor der erneuten Einweisung intensiv mit Probanthin, Sulfasuxidin und Chloramphenicol bei gleichzeitiger diätetischer Einstellung behandelt worden. Bei der ersten Beobachtung wurde er schon nach 18 Tagen in wesentlich gebesserem Zustand nach Hause entlassen. Danach erfolgte Wiedereinweisung wegen erneuter Verschlechterung seines Zustandes. Erneute Behandlung des Patienten mit Bluttransfusionen und den bereits oben erwähnten Mitteln. Während der erneuten Chloramphenicol-Gaben trat bei ihm eine Purpura auf. Im weiteren Verlauf entwickelte sich bei dem Patienten eine aplastische Anämie. Die Verfasser geben in ihrer Arbeit eine eingehende Abhandlung über die möglichen toxischen Wirkungen von Chloramphenicol auf die Blutbildung und empfehlen eine Zurückhaltung bei der Anwendung dieser Therapie.

DAVIES, FISCH und TISCHER (23) berichten über einen Fall von Pancytopenie durch Mesantoin (3-Methyl-5,5-Phenyl-äthylhydantoin). Der Patient hatte wegen epileptiformer Anfälle einige Monate lang Diphenylhydantoin und etwa einen Monat lang täglich 0,3 g Mesantoin erhalten. Auf ein Erythem mit Desquamation der Haut an den Händen folgten Nasenbluten und Hautechymosen, die trotz Absetzen des Mesantoin anhielten. Die Blutuntersuchung zeigte das folgende Bild: 2 550 000 Ery mit 8,2 g% Hb; 2 770 Leukocyten bei 34% Neutrophilen, 65 000 Thrombocyten. Unter Behandlung mit Bluttransfusionen und Penicillin sah man bei dem Patienten eine allmähliche Erholung, nachdem einen Monat lang noch wiederholt neue Hautblutungen, auch zeitweise Hämaturie und Teerstühle, aufgetreten waren. Bei der Mesantoinanwendung ist eine Überwachung des Blutbildes angezeigt und besondere Sorgfalt bei Auftreten eines Exanthems geboten.

WEINMANN (113) fügt zwei knochenmarkschädigenden Fällen aus der Literatur infolge Mesantoin-Behandlung noch einen selbst beobachteten Fall hinzu. Er schreibt sehr ausführlich über einen 51-jährigen Patienten, der 1949 zur

Epilepsiebehandlung intern aufgenommen und mit Mesantoin fünfmal 0,1 g als Tabletten täglich behandelt wurde. Am 23.10.1950 wurde er wegen Anämie und Wassersucht an WEINMANNs Abteilung aufgenommen. Der erste Blutbefund ergab: Erythrocyten 1 350 000, Hb nach Sahli 25%, F.I. 1,04, Leukocyten 2 700 (Stabkernige 3%, Segmentkernige 37%, Lymphocyten 60%, Eosinophile 0%, Monocyten 0%). Relative Lymphocytose, Neutropenie; Stuhl auf Blut positiv. Thrombocyten fehlten. Sternalpunktion: nach zweimaliger Punktion sehr zellarmes Mark mit nur vereinzelt Erythroblasten, nur wenige Zellen der weißen Reihe, vereinzelt atypische Myeloblasten, Lymphocyten und keine Megakaryocyten. Die Granulocyten waren toxisch granuliert. Die Blutungszeit betrug 3 Minuten, die Gerinnungszeit 10 Minuten. Nach energischer Therapie wurde vor der Entlassung folgender Blutbefund erhoben: Erythrocyten 3 020 000, Hb 58%, F.I. 0,9, Leukocyten 2 800 (Stabkernige 4%, Segmentkernige 49%, Eosinophile 6%, Basophile 1%, Lymphocyten 33%, Monocaten 7%). Damit war die Behandlung bei ihm erfolgreich abgeschlossen.

KOSKINEN (56) schreibt über einen weiteren Fall von aplastischer Anämie unter Mesantoinbehandlung.

BENHAMOU und ALBOU (9) beschreiben unter den unerwünschten Nebenwirkungen von Antiepileptika auch die Blutbildveränderungen. Nach ihrer Meinung sollen diese in leichter Anämie oder Granulocytopenie bei 1/3 aller mit Mesantoin oder Tridion behandelten Patienten bestehen. Bei jedem 100. Behandelten sollen aber ernste Zwischenfälle mit Panmyelophthase und aplastischer Anämie auftreten. Eine Durchsicht der Literatur über 50 Zwischenfälle und zusätzlich zwei eigene Beobachtungen führen zu dem Ergebnis, daß die Katastrophe meist nach monatlanger Behandlung mit mittelhohen Dosen (0,2 - 0,4 Mesantoin, 0,6 - 1,2 Tridion) aufgetreten ist. Unter den besprochenen Beobachtungen sind zehn Kinder unter 14 Jahren betroffen, von 15 tödlichen Zwischenfällen sind sechs auf Mesantoin, drei auf Tridion, einer auf Mesantoin in Kombination mit Tridion und einer auf Tridion in Kombination mit Diphenylhydantoin zurückzuführen.

Autor	Jahrgang	Zahl d. Fälle	Medikament
RICH, RITTERHOFF u. HOFF- MANN	1950	1	Chloramphenicol
SMILEY, CARTWRIGHT und WINTROBE	1952	3	Chloramphenicol Chloromycetin
STURGEON	1952	4	Chloromycetin
CLAUDON und HOLBROOK	1952	2	Chloramphenicol
RHEINGOLD und SPURLING	1952	24	"
HARGRAVES, St. MILLS und HECK	1952	10	"
RUCCIA	1952	1	"
WOLMAN	1952	1	"
WILSON, HARRIS, HENSTELL, WITHERBEE und KAHN	1952	2	"
HAWKINS und LEDERER	1952	2	"
THOMPSON und ROWE	1953	1	Chloromycetin
BARRERAS, LAVERNIA und URRUTIA	1953	1	Chloramphenicol
JOHNSTON	1954	1	"
BASSI und BRILLI	1954	1	"
BERNARD und ATTAL	1955	12	"
ETCHEVERRY, CAPALBOY und PANTANO	1955	1	"
VISCONTI	1956	1	"
CABLE und REID	1957	1	"
BELYAEVA	1957	2	"
DAY, CONRAD und DOAN	1959	1	"

Autor	Jahrgang	Zahl d. Fälle	Medikament
OZER, TRUAX und LEVIN	1960	1	Chloramphenicol
McCURDY	1961	15	"
NUGUID und BACON	1961	1	"
DAVIES, FISCH und TISCHER	1950	1	Mesantoin
WEINMANN	1951	3	"
KOSKINEN	1953	1	"
BENHAMOU und ALBOU	1953	52	Mesantoin, Tridion

c) Tuberkulostatika:

WALTERS (110) schrieb von einem 69-jährigen Mann, der wegen Lungentuberkulose eine kombinierte Kur mit PAS (Para-Aminosalicylsäure), 12 g täglich, und Streptomycin, jeden 3.Tag 1 g, bekam. Drei Monate wurde die Kur ohne pathologische Symptome durchgeführt, dann trat Fieber ein. Die Leukocytenzahlen, die vorher normal waren, verminderten sich während der Behandlung auf 4 000 (vorwiegend Monocyten); dann fielen sie während kurzer Zeit auf 150, fast ausschließlich reife Lymphocyten, das Hb auf 5 g%, Erythrocyten auf 2 400 000. Atoptisch fand man im Knochenmark meistens Lymphocyten und Plasmazellen.

SACKS, BRADFORD und SPURLING (93) geben den Fall einer 35-jährigen Hausfrau, die wegen Lungentuberkulose im Krankenhaus aufgenommen wurde, bekannt. Die Blutbilduntersuchung bei der Aufnahme zeigte folgende Werte: Hb 13 g, Erythrocyten 4 250 000, Leukocyten 10 200 (mit 60% Neutrophilen, 28% Lymphocyten und 12% Monocyten), Thrombocyten 310 000. Die Patientin wurde innerhalb 122 Tagen mit täglichen Injektionen von 0,8 g (16 mg pro kg Körpergewicht) Streptomycin i.m. behandelt. Nach dieser Therapie entwickelte sich bei ihr eine aplastische Anämie mit folgenden Blutbild-Werten: Hb 10,2 g%, Erythrocyten 2 980 000, Leukocyten 4 850 (mit 34% Neutrophilen und 66% Lymphocyten) und 23 840 Thrombocyten. Diese Folge konnte jedoch durch intensive Therapie beseitigt werden, die Patientin genas.

Über eine schwere aplastische Anämie im Zusammenhang mit der INH-Therapie (Isonicotinylhydrazin) schreibt MIELKE (66) folgendes: Das INH wurde wegen einer tuberkulösen Sehnenscheidenentzündung neun Monate lang in Tagesmengen von 300 mg (insgesamt etwa 75 g) gegeben. Trotz einer auftretenden Anämie wurde das INH noch monatelang weiter verordnet, so daß es zur Erythroblastophthie kam.

CSPAQ, BARADNAY und RAK (18) beschreiben einen Fall, der wegen Hauttuberkulose ein Thiosemicarbazonpräparat erhielt und an einer Panmyelophthie starb. Bei der Sektion fand man außer schweren Knochenmarksveränderungen eine ausgedehnte Nekrose des Leberparenchyms.

DAUSSET und BERGEROT-BLONDEL (21) schreiben, daß bei einem Tuberkulose-Patienten, der im Abstand von zwei Jahren mit zwei PAS-Injektionsserien i. v. behandelt worden und bei dem es besonders bei den letzten Injektionen zu heftigen Schock- und Kollapserscheinungen gekommen war, im Serum ein allergischer Antikörper nachgewiesen wurde. Dieser Antikörper agglutinierte nur in Gegenwart von PAS-Erythrocyten, Leukocyten und Blutplättchen; die Reaktion war gegenüber Erythrocyten am stärksten und gegenüber Plättchen am schwächsten, ihre Intensität hing weitgehend von der PAS-Konzentration ab.

Tabellarische Darstellung der oben erwähnten Fälle:

Autor	Jahrgang	Zahl d. Fälle	Medikament
SACKS, BRADFORD und SPURLING	1951	1	Streptomycin
WALTERS	1953	1	PAS in Kombination mit Streptomycin
MIELKE	1958	1	INH
CSPAQ, BARADNAY und RAK	1960	1	Thiosemicarbazon
DAUSSET und BERGEROT- BLONDEL	1961	1	PAS

d) Sulfonamide und andere Stoffe:

Schon bei Beginn der Therapie mit Sulfonamiden wurde ihre schädigende Wirkung auf das Knochenmark beobachtet. Dabei ist zu beachten, daß die einen dieser Medikamente eine stärkere, die anderen die schwächere Wirkung auf blutbildende Gewebe ausüben.

HOLSINGER, HANLON und WELCH (45) fügen zwei Fällen von Thrombocytopenie und Leukopenie bei der Anwendung eines Sulfonamids (Sulfamethoxypyridazin) aus der Fachliteratur noch einen eigenen Vergiftungsfall mit tödlichem Ausgang hinzu.

UNDERWOOD (105) schreibt über folgenden Fall:

Im Anschluß an eine Ödembehandlung mit Diamox (2-Acetylamino-1,3,4-Thiadiazol-5-Sulfonamid) entwickelte sich bei einem 73-jährigen Patienten eine Knochenmarksinsuffizienz mit einer Anämie von 7,7 g% Hb bei 2 800 000 Erythrocyten, einer Leukopenie von 2 900 und einem völligen Fehlen der Thrombocyten. Im Sternalpunktat war eine Verminderung aller zellulären Elemente nachweisbar; es konnten auch keine Megakaryocyten gefunden werden. Trotz der intensiven Behandlung mit Bluttransfusionen, Penicillin und Hydrocortison kam es unter septischen Erscheinungen zum Exitus. Bei der Autopsie fanden sich petechiale Blutungen an Leber, Milz, Lunge, Niere, Nebenniere, im Magen-Darmtrakt und an der Haut.

AARSETH und WILLUMSEN (1) schreiben von zwei Fällen hämatologischer Komplikation mit tödlichem Ausgang durch Carbutamidbehandlung. Sie melden noch einen dritten Fall, der gesundete. Bei zwei Fällen, die näher besprochen werden, wurde allein Carbutamid (Invenol) verabfolgt, bei dem dritten auch für kurze Zeit noch ein anderes Sulfonamid.

BURREL (13) schildert den Fall einer 47-jährigen Frau, die 1950 an einer Dermatitis erkrankte. Sie nahm durch ein Mißverständnis 165 Tage lang täglich 30 mg Carbimazol, kam erst nach Auftreten der ersten Flecke und drei Tage nach Ausbildung eines deutlichen subcutanen Hämatoms in Beobachtung und verstarb fünf Tage später. Die Sektion ergab ausgedehnte Blutungen in Haut und Schleimhaut und als Todesursache eine massive Blutung in die rechte Hirnhälfte; das Knochenmark war praktisch völlig aplastisch. Der Verfasser schreibt weiter, daß bisher sechs andere schwere hämatologische Reaktionen auf eine 1 - 45 Tage dauernde Carbimazolbehandlung be-

kannt sind, im letzterwähnten Fall eine tödliche Knochenaplasie.

PARMER und SAWITZKY (82) beobachteten eine aplastische Anämie bei einer 36-jährigen Negerin, die wegen eines Lupus erythematodes discoides wochenlang mit täglich zweimal 1,0 g Atebrin behandelt wurde. Die Untersuchungen des Blutes ergaben folgendes Bild: Erythrocyten 2 Mill., Leukocyten 1400 mit 15% Segmentkernigen, Thrombocyten 20 000, Blutungszeit 60 Minuten, Gerinnungszeit 40 Minuten. Im Knochenmark fehlten Megakaryocyten und Plättchen völlig. Es bestand bei ihr hohes Fieber mit Blutungen aus Mund und Urogenitaltrakt. Die Blutungen konnten allerdings bei ihr nicht beherrscht werden. Unter dem Bilde einer Subarachenoidalblutung kam die Patientin ad exitum.

KIRSCHMAIR (54) berichtet von einem 62-jährigen Patienten mit Lymphogranulomatose. Der Patient wurde nach fünf Röntgenbestrahlungen mit je 200 r anschließend zusätzlich mit täglich 25 mg (insgesamt 350 mg) N-Oxyd-Lost (Mitomen) behandelt. Wegen der Verschlechterung des Blutbildes wurde dann die Röntgen- und Mitomentherapie abgesetzt. Blutbild am 25.2.1959 zeigte Hb 8,9 g%, Erythrocyten 2 590 000, Leukocyten 500 mit 18% Lymphocyten, 2% Monocyten, 4% Stabkernige, Segmentierte 66%, Übersegmentierte 8% und Eosinophile 2%. Am 28.2.1959 waren im peripheren Blut keine Leukocyten mehr nachzuweisen. Exitus letalis am 2.3.1959. Die histologische Untersuchung aus der Wirbelsäule ergab einen völligen Schwund der Blutbildungszellen.

SCHMIDT-ELMENDORFF und KOELZER (94) haben experimentell die Schädigung des Knochenmarks durch das Cytostatikum Trimethylolmelamin (TMM) hergestellt. Bei Ratten läßt sich durch Injektionen von TMM-Lösung in bestimmter Dosierung experimentell mit Sicherheit eine Panmyelophthase erzeugen. Während der Injektionen kam es zu starker Senkung der Leukocyten- bzw. der Thrombocytenzahlen. Bevor es zu wesentlichen Veränderungen des roten Blutbildes kommen konnte, verstarben die Tiere. Jede Ratte hatte 100 g TMM insgesamt als Injektion - Tagesdosis von 30-35 mg - bekommen. Alle Tiere starben im Laufe von 14-18 Tagen nach Beendigung der Behandlung. Das Knochenmark war zellarm.

VOJTISEK und MATEJICEK (109) beschreiben zwei Fälle, bei denen es während der Goldtherapie zu einer Schädigung des Knochenmarkes kam. Im ersten Fall handelt es sich um eine Pancytopenie als Folge einer einmonatigen

Myochrysintherapie, die auch nach Absetzen der Therapie ein Fortschreiten bis auf folgende Werte zeigte: Leukocyten 1 650 mit 41,6% Granulocyten, Thrombocyten 20 000, Erythrocyten 1 900 000, Hb 41%. Dabei bestanden Fieber, geringe petechiale Blutungen und Abgeschlagenheit. Nach Anwendung von ACTH-Infusionen und Bluttransfusionen konnte der Zwischenfall beherrscht werden. Im zweiten Fall handelte es sich um eine isolierte Granulocytopenie als Folge einer Goldtherapie von einer Woche Dauer.

SEIP (96) schreibt über eine aplastische Krise bei einer erworbenen hämolytischen Anämie mit stark positivem Coombs-Test bei einer 14-jährigen Patientin. Diese aplastische Krise trat sechs Tage nach einer mit jodhaltigem Kontrastmittel wegen doppelseitiger Bronchiektasen durchgeführten Bronchographie auf und hielt vier Wochen lang an. Während der Krise erhielt die Patientin 11 Transfusionen und Cortison in hohen Dosen. Nachdem die aplastische Krise abgeklungen war, wurde die Splenektomie mit gutem Erfolg durchgeführt.

DDT (Dichlordiphenyltrichlormethylmethan) und Hexachlorcyclohexan sind als Insektizide weit verbreitet. Erfahrungsgemäß ist ihre Toxizität für den Menschen bei gewöhnlichem Gebrauch gering. Schädigungen des hämatopoetischen Systems sind nur selten bekannt geworden.

FRIBERG und MARTENSSON (32) fügen zu sieben Fällen aus der Literatur einen eigenen Fall von Panmyelophthise durch Einatmung von DDT und Hexachlorcyclohexan hinzu. Es handelte sich um einen 59-jährigen Farmarbeiter, der während zweier Tage Felder mit Rotoxol (einem Pulver, das 5% DDT und 10% Hexachlorcyclohexan enthält) bestreute. Da es windig war, atmete der Arbeiter relativ beträchtliche Mengen des Pulvers ein. Kurz darauf erkrankte er, klagte über Müdigkeit und bekam hohes Fieber. Nach einer Woche bestand eine ausgesprochene Granulocytopenie. Das Blutbild zeigte zu diesem Zeitpunkt (Mai 1948) folgende Werte: Hb 68%, Erythrocyten 3,9 Mill., Leukocyten 900 mit 10% Neutrophilen, keine Eosinophilen, 1% Basophile, 88,5% Lymphocyten und 0,5% Monocyten). Später kam auch eine schwere Anämie und Thrombocytopenie hinzu. Im Juli desselben Jahres zeigte das Blutbild: Hb 31%, Erythrocyten 2,1 Mill., 17 000 Thrombocyten, die später bis auf 4 000 absanken. Nach zwei Monaten glich der Knochenmarksbefund dem einer Agranulocytose. Trotz vielfacher Bluttransfusionen und antibiotischer Behandlung kam der Patient nach 2 1/2 Monaten unter den Zeichen einer Septikämie und Panmyelophthise ad exitum. Da der zeitliche Zusam-

menhang zwischen der Aufnahme der beiden Stoffe und der Erkrankung gegeben war und andererseits keine weitere Ursache gefunden werden konnte, halten es die Verfasser für möglich, daß DDT oder Hexachlorcyclohexan oder deren Kombination die Knochenmarkschädigung bewirkte.

SCOTT und LOEB (95) geben folgenden Fall von aplastischer Anämie durch Insektizide aus ihrem Krankenhaus bekannt: Es handelt sich um einen 16-jährigen Jungen, der zwei Jahre als Farmgehilfe tätig gewesen war und während dieser Zeit mehrfach mit dem Verstäuben von Kontaktinsektiziden beschäftigt wurde. Das klinische Bild war durch eine aplastische Anämie, Granulocytopenie und Thrombocytopenie bei schließlich völligem Versagen des Knochenmarkes gekennzeichnet. Die intensive Therapie mit Antibiotika, ACTH und Cortison konnten den letalen Verlauf der Erkrankung nicht aufhalten.

Autor	Jahrgang	Zahl d. Fälle	Medikament
PARMER und SAWITSKY	1953	1	Atebrin
FRIBERG und MARTENSSON	1953	8	DDT und Hexachlorcyclohexan
SCOTT und LOEB	1955	1	Kontaktinsektizide
SEIP	1955	1	Jodhaltiges Kontrastmittel
VOJTISEK und MATEJICEK	1956	2	Goldtherapie
BURREL	1956	7	Carbimazol
UNDERWOOD	1956	1	Diamox
SCHMIDT-ELMENDORFF und KOELZER	1957	-	experimentelle Versuche mit Trimethylolmelamin
AARSETH und WILLUMSEN	1958	3	Carbutamid N-(4-Amino-benzol-sulfonyl)-N'-butylharnstoff
HOLSINGER, HANLON und WELCH	1958	3	Sulfamethoxyipyridazin
KIRSCHMAIR	1960	1	Mitomen

DISKUSSION

Die Ursachen, die eine aplastische Anämie erzeugen können, sind mannigfaltig. Unter anderem spielen die chemischen Stoffe, die ein Arzt täglich seinen Patienten in Form von Arzneimitteln verordnet, eine wichtige Rolle. Selbstverständlich kann man sie nicht einzig und allein für die Entstehung einer aplastischen Anämie verantwortlich machen. Es gibt noch andere Faktoren, die entweder selbst eine schädigende Wirkung auf Knochenmark bzw. Haematopoese ausüben oder das Knochenmark sensibilisieren bzw. seine Resistenz herabsetzen. Wenn wir einen Überblick über die Fälle geben, die wir in unserer Arbeit beschrieben haben, dann werden wir in manchen Punkten nicht mit Sicherheit beurteilen können, ob das Medikament oder die anderen Faktoren - wie Infektionen, Überdosierung, angeborene Schwäche des Knochenmarks - die hauptschädigende Wirkung verursacht haben. Wenn es z.B. nach einer Infektionsbehandlung zu einer aplastischen Anämie kommt, sollte man nicht dies nur als Folge der therapeutischen Medikation annehmen, da bekanntlich viele Infektionskrankheiten selbst eine toxische bzw. allergische Wirkung auf das Knochenmark haben.

LOUIS, BEST, LEPPER und LIMARZI (62) haben hämatologische Untersuchungsbefunde an 104 Patienten im Alter von 6 Monaten bis 50 Jahren (82% davon unter 10 Jahren) erhoben. 27 Probanden hatten Masern, 22 Scharlach, 20 Varicellen, 14 Mumps, 8 Poliomyelitis, 9 Rubeolen und 4 Pertussis. Die Knochenmark-Punktion wurde jeweils am 1. oder 2. Tag und dann nochmals zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung vorgenommen. Neben der Auszählung von 500 Knochenmarkszellen und 200 peripheren Blutzellen wurden auch Reifungsindices errechnet. Zum Vergleich dienten hierbei früher mitgeteilte Untersuchungsergebnisse bei 100 Gesunden des gleichen Alters. Die bemerkenswerteste und bei allen einheitliche Knochenmarksveränderung bestand in einer Hyperplasie und relativen Unreife der granulocytären Elemente sowie einer Zunahme dieser Zellen im Verhältnis zu der roten Reihe. Desgleichen waren stets die Plasmazellen und die Monocyten, vereinzelt auch die Eosinophilen, vermehrt. Im allgemeinen bestanden aber im Blut zwischen den einzelnen Krankheiten größere Unterschiede als im Knochenmark. Pertussis z.B. zeigte hier die höchste mittlere Leukocytenzahl, während Scharlach und Poliomyelitis die stärkste Tendenz zur Eosinophilie aufweisen. Masern wiederum hatten die meisten leukopenischen Werte und bei allen oben genannten Krankheiten - außer der Poliomyelitis - fand sich auch im peripheren Blut eine Neigung zur Linksverschiebung der Neutrophili-

len. Auf Grund des eigenen Untersuchungsmaterials vermuten die Autoren, daß gelegentlich beide Mechanismen, nämlich eine vermehrte Zellzerstörung in der Peripherie und eine verminderte Zellproduktion bzw. Reifungshemmung im Mark, nebeneinander vorkommen können.

WEICKER und FICHSEL (111) beschrieben den Einzelfall eines 11 Monate alten Mädchens, bei dem zunächst eine Erythroblastopenie im Knochenmark nachgewiesen wurde. Im Markausstrich fanden sich massenhaft Riesenproerythroblasten. Die Reticulocyten im peripheren Blut lagen maximal bei 1 %. Eine interkurrent durchgemachte Masernerkrankung änderte den Knochenmarksbefund insofern vollkommen, als die Riesenproerythroblasten völlig verschwanden und somit sämtliche Stufen der Erythropoese fehlten. Die aplastische Anämie führte nach 6 Wochen zum Tode des Kindes.

GASSER (33) beobachtete bei einem dritten Kind gesunder Eltern eine normochrome Anämie (25% Hb) nach Masern. Im Mark fanden sich bei der Einweisung des Mädchens noch 5% Erythroblasten, wenige Tage später konnten jedoch keine roten Vorstufen mehr festgestellt werden. Leuko- und Thrombopoese waren dabei ungestört. Aus der Literatur ist bekannt, daß eine Hepatitisinfektion eine schädigende Wirkung auf Knochenmark haben kann.

LORENZ und QUAISER (61) teilen einen Fall von Hepatitis epidemica bei einem neunjährigen Knaben mit, an die sich im Beginn des Rekonvaleszenzstadiums eine Panmyelopathie anschloß. Letztere blieb therapeutisch unbeeinflussbar und führte zum exitus letalis unter dem Bild cerebraler Blutung. Das Knochenmarksversagen wird als Folge einer Schädigung durch den Hepatitis-Virus aufgefaßt.

KOSAN (55) nimmt anhand seiner Beobachtungen in folgendem Fall einen Zusammenhang der Bluterkrankung mit dem Virusinfekt an. Ein 22-jähriger Mann wurde stationär wegen Verdachts auf Hepatitis aufgenommen. Das Blutbild bei der Aufnahme war bis auf eine Leukopenie von 2 800 unauffällig. Eine Woche später 4 300 Leukozyten, jedoch Absinken der Thrombocyten auf 53 500. In der dritten Woche bekam er eine Haematurie. Weiterhin sind bei ihm Thrombocyten, Leukocyten und Erythrocyten abgefallen. Der Patient starb nach der 5. Krankheitswoche.

BROD (12) schreibt von einem 64-jährigen Mann, der an einer akuten Virushepatitis erkrankte. Das Blutbild zeigte 8,5 % Hb, 3 500 Leukocyten mit 6%

Stabkernigen, 15% Neutrophilen, 77% Lymphocyten und 2% Monocyten, 182 000 Thrombocyten. Der Coombs-Test war negativ. Das Sternalmark war zellarm und zeigte eine Depression der Erythro- und Leukopoese, reaktive Plasmazellenvermehrung und Proliferation der Reticulumzellen. Bei der Behandlung stiegen die Leukocyten auf 20 000, dagegen sanken die Thrombocyten auf 52 000. Später zeigten Blutbild und Sternalpunktat eine akute granulocytäre Leukämie, der der Patient erlag.

MICHEELS (69) beschreibt einen Fall einer stürmisch und letal verlaufenden Panmyelopathie in allen Einzelheiten. Es handelt sich um einen 26-jährigen Mann, der drei Monate vor seinem Tode an einer Hepatitis epidemica erkrankte und sechs Wochen vor dem Tode mit normalem Blutbild aus stationärer Behandlung entlassen wurde. Vier Wochen vor dem Tode stellten sich Ermüdungserscheinungen und Kollapszustände ein; der Verstorbene nahm dann eine Woche lang täglich fünfzehn Tabletten Aminophenazon à 0,3 g ein. Danach wurden bei Krankenhausaufnahme alle Zeichen einer Panmyelopathie festgestellt. Der Verfasser vertritt die Auffassung, daß die Panmyelopathie entweder durch die Einnahme des Aminophenazon verursacht wurde oder den raschen und ungünstigen Verlauf der Krankheit begünstigte.

Ebenso kann es sich bei allen anderen Infektionskrankheiten, z.B. Tuberkulose, verhalten. MIELKE (70) nimmt an, daß die INH-Medikation ein durch die langjährige Tuberkulose vorgeschädigtes Knochenmark in einem Organismus mit bereits zuvor vorhandener allergischer Reaktionslage getroffen hat und daß das Knochenmark auf die in üblichen Tagesdosen durchgeführte INH-Behandlung abartig reagierte. Es erscheint möglich, daß das INH dabei rein toxisch auf das Knochenmark wirkte oder aber eine allergische Knochenmarksreaktion auslöste.

Genauso wird von DITTRICH und HITTMAIR jr. (25) unter kurzer Anführung der Literatur - wie von so vielen anderen Autoren - auf die große Bedeutung einer Vorschädigung des Knochenmarks durch vorausgegangene Infekte hingewiesen und hierbei auch die Rolle der Milz betont.

Wie wir sehen, steht bei der Entstehung einer aplastischen Anämie bei der medikamentösen Infektionsbekämpfung die Infektion selbst u.U. an erster Stelle. Deswegen sollen wir nicht immer bei der Behandlung dieser Krankheiten nur das Medikament für den schädigenden Effekt auf das Knochenmark verantwortlich machen.

Statistisch gesehen, kommen in unserer Arbeit noch folgende Faktoren in Betracht, denen bei der Entstehung einer aplastischen Anämie verschiedener Genese eine umschriebene Mitwirkung zukommen kann:

Alter: Wenn wir die Fälle, die wir aus der Literatur angeführt haben, nach dem Alter einteilen, dann werden wir feststellen, daß ungefähr die Hälfte der genannten Fälle Kinder unter 15 Jahren sind. Z.B. von 50 Fällen, die von BENHAMOU und ALBOU (9) besprochen wurden, waren 10 Kinder, sogar unter 14 Jahren.

Unserer Meinung nach liegt es daran, daß Kinder in diesem Alter sehr infektionsanfällig sind und aus diesem Grunde in vermehrtem Umfange mit Medikamenten, die eine aplastische Anämie auslösen können, in Berührung kommen. Jedoch spielt auch hier, wie bereits erwähnt, die Infektion selbst bei der Entstehung dieser Krankheit eine wesentliche Rolle.

Von 104 infizierten Patienten, die von LOUIS, BEST, LEPPER und LIMARZI (62) untersucht wurden, waren 82% Kinder unter 14 Jahren.

Geschlecht: In bezug auf unsere Arbeit können wir sagen, daß die beiden Geschlechter gleichmäßig von der aplastischen Anämie befallen werden.

Allerdings haben MOHLER und LEAVELL (73) anhand von 50 Fällen geringe Unterschiede (davon 57% Männer) feststellen können.

Rasse: Bei den oben beschriebenen Fällen ist uns die Rasse der Patienten leider nicht bekannt, aber bekanntlich werden Neger nur selten von der aplastischen Anämie befallen.

MOHLER und LEAVELL (73) haben bei 196 Patienten, bei denen die Rasse bekannt war, nur 6 (3%) Neger gesehen.

Erblichkeit: Hierbei kommt ein Defekt in der Knochenmarksentwicklung in Betracht.

Überdosierung: Forschen wir in unseren Fällen aus der Literatur noch nach anderen Ursachen für die Entstehung der aplastischen Anämie, so finden wir bei manchen Patienten eine Überdosierung des verordneten Medikamentes. Die fortgesetzte Verabreichung hoher Dosen kann im Prinzip bei allen Arzneimitteln, auch bei gut verträglichen und bei solchen, die weder eigentliche Knochenmarksgifte sind noch zu den Cytostatika oder den Anti-

biotika gehören, im Knochenmark zu einer Atrophie und Umgestaltung des Fettgewebes führen. Die beiden folgenden Anwendungsweisen bergen besondere Gefahren:

- 1.) die hochdosierte und langdauernde,
- 2.) die intermittierende und verzettelte Therapie.

Benzolring: Beim Chloramphenicol machen viele Autoren das Vorhandensein des Benzolringes bzw. Nitro-Benzolringes in seiner chemischen Struktur für den knochenmarkschädigenden Effekt bei der Entstehung einer aplastischen Anämie verantwortlich. HAWKINS und LEDERER (39) haben das Knochenmark eines an aplastischer Anämie durch Chloramphenicol verstorbenen Patienten histologisch untersucht und sahen ein ähnliches Bild wie bei der tödlichen Benzolvergiftung.

RICH, RITTERHOFF, HOFFMANN (89), WOLLMAN (116), WILSON, HARRIS, HENSTELL, WITHERBEE und KAHN (114) halten für wahrscheinlich, daß das knochenmarkschädigende Agens bei der Chloramphenicol-Therapie der im Medikament enthaltene Nitro-Benzolring ist.

BERNARD und ATTAL (10) sind der Meinung, daß möglicherweise aus Chloramphenicol im Organismus ein Benzolring frei wird und er das schädigende Agens für das Knochenmark darstellt.

RUBIN, WEISBERGER, CLARK (91) sowie SUHRLAND und WEISBERGER (103) versuchten, durch Änderung am Chloraamphenicolmolekül eine Verminderung seiner Toxizität zu erreichen. Sie haben vermutet, daß der Nitro-Benzolring des Moleküls die Ursache der Toxizität sein kann; deswegen ersetzten sie die Nitrogruppe durch ein Methylsulfonilradikal. Diese Änderung verstärkte jedoch die Hemmwirkung auf die Erythropoese. Nach Ansicht von BASSI und BRILLI (4) kann nicht das Chloramphenicol allein für die Blutschädigung verantwortlich gemacht werden. Daneben sind andere Faktoren zu berücksichtigen, wie z.B.

- a) lange Dauer der infektiös toxischen Erkrankung,
- b) angeborene oder erworbene Schwäche des Knochenmarkes.

Obwohl das Vorkommen irreversibler oder nur langsam sich zurückbildender Blutveränderungen als Folge der Verabreichung von Chloramphenicol nicht häufig ist, sind die Erscheinungen oft so ernst, daß man die Anwendung des Chloramphenicol auf die Fälle beschränken sollte, die auf ein gleich wirksames und weniger toxisches Antibiotikum nicht ansprechen. Außerdem ist während der Therapie und eine Zeitlang danach eine regelmäßige Blutkontrolle unbedingt erforderlich.

Einteilung des schädigenden Mechanismus:

Die Wirkungsweise chemischer Stoffe auf das aktive Knochenmark läßt sich durch verschiedene Mechanismen erklären. Bei den beschriebenen Fällen handelt es sich entweder um eine direkte Wirkung der chemischen Verbindungen auf das hämatopoetische System oder um eine Sensibilisierung mit anschließender Schädigung des blutbildenden Gewebes. Aus diesem Grunde können wir solche Einflüsse auf das Knochenmark in

- 1.) toxische und
- 2.) allergische Ursachen

einteilen. Zu den ersten rechnet man unter anderem Benzol. Urethan- und Lostpräparate, die in jedem Falle eine Hypoplasie der Knochenmarkssubstanz hervorrufen, während Chloramphenicol, Mesantoin, Goldpräparate, Sulfonamide u. a., auf die offenbar der Patient mit einer besonderen Empfindlichkeit reagiert, Vertreter der anderen Gruppe sind. Es besteht jedoch keine einheitliche Auffassung über diese Einteilung.

OZER, TRUAX und LEVIN (80) sind der Meinung, daß die Veränderungen der Hämatopoese durch Chloramphenicol auf eine toxische Wirkung der Substanz zurückgeführt werden sollen, und Überempfindlichkeitsfaktoren halten sie für wahrscheinlich.

THIELE (104) hat die Ursachen von Panmyelopathie in einer Tabelle folgendermaßen eingeteilt:

- a) Röntgen- und Radiumstrahlen;
- b) toxisch
 1. exogen (Benzol, Urethan, Lost)
 2. endogen (Stoffwechselprodukte vom Charakter der Benzol-oxydationsprodukte, bei Niereninsuffizienz, bei Fermentstörung);
- c) medikamentös - allergisch;
- d) Infekte (Toxine, Antigene): Lues, Rheuma, Tbc.

Thymustumor: Da in den letzten Jahren festgestellt wurde, daß der Thymustumor eine Beziehung zur aplastischen Anämie haben kann, möchte ich in meiner vorliegenden Arbeit nur einen kurzen Überblick aus der Literatur geben, obwohl dies nicht zu meiner eigentlichen Aufgabe gehört.

BAYRD und BERNATZ (5) berichten über folgende, selbst beobachtete Fälle: Ein 68-jähriger Mann wurde wegen Kurzatmigkeit und Leistungsschwäche in

die Klinik aufgenommen. Die Blutbild-Kontrolle bei der Aufnahme zeigte eine Verminderung der Erythrocyten (1 250 000) mit normalen Leukocyten (8400 mit 34,5% Lymphocyten, 6,5% Monocyten, 50,0% Neutrophilen und 9,0% Eosinophilen), normale Blutplättchen (255 000). Röntgenologisch sah man einen Tumor im vorderen Mediastinalraum. Bei der pathologischen Untersuchung nach der Operation des Tumors stellte man einen Thymustumor von "kleinem Zelltyp" fest (das Gewicht lag bei der Arbeit nicht vor). Bei dem Patienten sah man nach dem operativen Eingriff keine wesentliche Besserung. Er erlag trotz Transfusionen 5 Monate nach der Operation seiner schweren Anämie.

Ein 58-jähriger Mann wurde wegen Anämie (1 600 000 Erythrocyten mit 4,3 g Hb) und Dyspnoe in die Klinik eingeliefert. Nach der Behandlung mit Eisen peroral und Bluttransfusionen hat sich das Blutbild weitgehend auf folgende Werte verbessert: Hb 6 g, Erythrocyten 2 040 000, Leukocyten 6 200 (mit 44,5% Lymphocyten, 6,5% Monocyten und 49,0% Neutrophilen) und 70 000 Thrombocyten. Bei diesem Patienten wurde ebenfalls ein Thymustumor festgestellt. Nach der Thymektomie stiegen die Thrombocyten nicht an. Das Blutbild nach der Operation zeigte folgende Werte: Hb 8,4, Erythrocyten 2 520 000 Leukocyten 6 800 (mit 47,0% Lymphocyten, 5,5% Monocyten, 47,0% Neutrophilen und 0,5% Eosinophilen), und 69 000 Thrombocyten. Sie sahen im Knochenmark fehlende Vorstufen der Erythrocyten, gelegentlich reichlich Eosinophile, Plasmazellen oder "kleine dunkle lymphoide Zellen". Daraufhin haben die Ärzte bei dem Patienten die Splenektomie durchgeführt. Der Patient ist jedoch infolge schwerer Blutungen zugrunde gegangen.

Außerdem geben die Verfasser eine kurze Zusammenfassung über 12 Fälle mit einem benignen Thymustumor in Verbindung mit dem Fehlen von Erythrocyten:

Autor	Jahrgang	Alter	Geschl.	Myasthenia gravis	Bemerkung
MATRAS und PRIESEL (67)	1928	62	w	nein	gestorben: "per- niciöse Anämie" u. Thymustumor
OPSAHL (78)	1934	56	m	ja	gestorben: berich- tet als Thymus-Ca.
RADOJENIC und HAHN (85)	1935	20	m	nein	gestorben: apl. Anämie u. Thy- mustumor
DAVIDSON (22)	1941	58	w	nein	gestorben: Ery- thropenie u. Thymustumor
HUMPHREYS und SOUTHWORTH (46)	1945	58	w	nein	Besserung der apl. Anämie nach Thymektomie
CHEDIAK und andere	1953	47	m	nein	Rückgang von Anämie nach Thymektomie
CHALMERS und BOHEIMER (16)	1954	45	m	ja	Thymustumor ex- cidiert; Anämie gesunken, später Splenektomie u. Steroid-Ther.
		52	w	nein	
ROSS u. a. (90)	1954	44	w	nein	unverbessert bei Thymektomie
	1954	45	w	nein	
WEINBAUM und THOMPSON (112)	1955	78	w	ja	gestorben: Throm- bocytopenie
RAMOS und LOEB (86)	1956	77	m	nein	gestorben: post- operativ Granu- locytopenie und Agammaglobulin- ämie

HAVARD und SCOTT (38) fügen 29 mit einem Thymustumor vergesellschafteten, tabellarisch dargestellten Fällen einer aplastischen Anämie der Literatur drei eigene Beobachtungen hinzu. Zum Schluß versuchen sie, einen Zusammenhang zwischen Thymustumor und aplastischer Anämie herzustellen.

CLARKSON und PROCKOP (19) beobachteten eine aplastische Anämie bei einem Spindelzell-Thymom in zwei Fällen.

JOSSE und ZACKS (49) beschreiben einen autopsisch gesicherten Fall einer Pancytopenie ohne Milztumor, bei dem gleichzeitig ein Spindelzellthymom bestand.

KURREIN (57) teilt einen Fall von einer 70-jährigen Frau mit, bei der röntgenologisch ein medialer retrosternaler Tumorschatten festgestellt worden war. Hb-Bestimmung bei ihr 11,7%. Zwei Jahre später wurde sie wegen schwerer Dyspnoe wieder aufgenommen. Der Hb-Spiegel war nun auf 4,5% gesunken. Im Knochenmarkausstrich sah man einige "lymphoide" Zellen und nur einen Erythroblast auf 1 000 kernhaltige Zellen, sonst kein auffälliger Befund. Fortschreitender Abfall des Hb in drei Monaten auf 3,5 g% und schließlich exitus letalis.

Der folgende Fall wurde von SIGUIER, BETOURNE, MATHE, CAQUET, MILHOUD und KAHN (98) ausführlich beschrieben: Eine 66-jährige Patientin erkrankte aus voller Gesundheit heraus plötzlich mit Fieber (39°C) und Schüttelfrost, da die Patientin sehr blaß war, wurde eine Bluttransfusion vorgenommen. Im Blutbild fand man 1,4 Mill. Erythrocyten, 15 200 Leukocyten, 70% Polynucleare, 3% Eosinophile, 24% Lymphocyten und 3% Monocyten. Das Röntgenbild zeigte deutlich einen großen Schatten im vorderen und oberen Mediastinum. Bei der cytologischen Untersuchung des Knochenmarkes fand man eine ausgeprägte Markaplasie als Ursache der Anämie. Nach Thymektomie sah man bei ihr keine Besserung.

FREEMAN (31) berichtet über einen Fall von Thymustumor, der mit einer isolierten Hypoplasie der Erythropoese einherging. Im peripheren Blut bestand eine schwere Anämie mit normalen Leukocyten- und Thrombocytenwerten. Im Knochenmark fand sich eine hochgradige Verminderung der Erythroblasten. Nach operativer Entfernung des Thymustumors trat keine Besserung der roten Blutbildung ein, der Patient starb 18 Tage nach der Operation an einer cerebralen Thrombose.

SCHLUSSWORT

Unsere kasuistische Arbeit gibt einen kurzen Überblick über die Tatsache und Schwere der Nebenwirkungen mancher Arzneimittel, die wir der Literatur entnehmen konnten.

Mit der Entwicklung und Verbreitung des Arzneimittels steigt auch die Gefahr seiner Nebenwirkungen. Da diese genauso wichtig sind wie seine Indikation, ist dem Arzt eine genaue und vollkommene Kenntnis der Nebenwirkungen für eine wirkungsvolle und komplikationslose Therapie unentbehrlich. Die Nebenwirkungen nämlich verursachen oft große Schäden, unter denen die Patienten dann mehr leiden als unter ihrer eigentlichen Erkrankung, ja manchmal sogar kann man solchen Kranken infolge Arzneimittelschäden gar nicht mehr helfen. Eine dieser schweren Nebenwirkungen stellt die Schädigung des Knochenmarkes bzw. aplastische Anämie dar. Wie aus unserer kasuistischen Arbeit zu ersehen ist, sind diese Folgen in vielen Fällen irreversibel, und die Patienten gehen entweder an ihrer schweren Anämie oder an diffusen Blutungen infolge Thrombopenie zugrunde. Der Arzt muß daher diese Medikamente genauestens kennen und sollte möglichst deren Anwendung vermeiden. Ansonsten ist die Verordnung der optimalen Dosis erforderlich. Außerdem sind zu prophylaktischen Maßnahmen mehrere Blutkontrollen während und nach der Behandlung unentbehrlich. Die Blutkontrollen sollten auch noch nach dem Absetzen des Medikamentes fortgesetzt werden, solange bis der Arzt sicher ist, daß nun keine Gefahr seitens der aplastischen Anämie mehr besteht. Außerdem sollte eine Wiederholung der Verordnung des Medikamentes innerhalb der nächsten Zeit unbedingt vermieden werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Sverre AARSETH und Harald WILLUMSEN:
Pancytopenia and agranulocytosis following carbutamide therapy;
Nord.Med. 59, 564-565 (1958)
2. E.B.ADAMS:
Aplastic anaemia. Review of twenty-seven Cases;
(Nuffield Dep.of Clin.Med., Oxford):
Lancet I, 657-660 (1951)
3. Luis BARRERAS, Frank LAVERNIA y Miguel URRUTIA:
Hämopatia aplástica irreversible por cloromicetín.
Rev.cub.Pediatr. 25, 265-271 (1953)
4. Mario BASSI e Lio BRILLI:
Anemia aplastica in tifosa trattata con cloramfenicolo.
(Ist. di Clin.Gen., Univ. Siena):
Minerva med. (Torino) 45, 1745-1747 (1954)
5. Edwin D.BAYRD und Philip E.BERNATZ:
Benign thymoma and a genesis of erythrocytes.
J.Amer.Med.Assoc. 163, 723-727 (1957)
6. H.BEGEMANN:
Ursache und Therapie der aplastischen Anämien.
Regensburg Jb. ärztl.Fortbild. 8, 328-334 (1960)
7. L.BELTRAMETTI e R.TRAVERSO
Le mielopatie spleniche - anemie aplasiche e da blocco splenico-
contributo casistico (Div.Med.Osp.-Civ., Brescia):
Radioter.Radiobiol. e Fis.med. 5, 100-118 (1951)
8. N.V.BELYAEVA:
Aplastic anemia and agranulocytosis treated with synthomycin.
Soviet.Med. 21, H.8, 119-122 (1957)
9. Ed.BENHAMOU et A.ALBOU:
Les accidents sanguins des nouveaux antiépileptiques de synthèse.
Ann.Med. 54, 549-580 (1953)
10. Jean BERNARD et Cl.ATTAL:
Les aplasies de la moelle et du sang provoquées par le chloramphenicol. Etude de 12 observations; Semaine Hop. 1955, 1150-1154

11. R.E.BONHAM-CARTER, I.A.CATHIE und C.GASSER:
Aplastische Anämie (chronische Erythroblastophthise) bedingt durch Autoimmunisierung (Hosp.f.Sick Childr. London und Kinder-spit. Zürich):
Schweiz.med.Wschr. 1954, 1114-1116
12. Robert C.BROD:
Blood dyscrasias associated with tolbutamide therapy.
J.Amer.Med.Ass. 171, 296-287 (1959)
13. Carding D.BURREL:
Fatal marrow aplasia after treatment with Carbimazole (Dept. of Med. Postgrad.Med.School. London):
Brit.Med.J. Nr.4981, 1456-1457 (1956)
14. Karl H.BUTZENGEIGER:
Die Panmyelophthise und verwandte Zustände der Knochenmark-insuffizienz.
Erg. Inn.Med. N.F. 4, 257-367 (1953)
15. J.V.CABLE and J.D.REID:
Jaundice and aplastic anaemia following chloramphenicol therapy.
New Zealand Med.J. 56, 532-535 (1957)
16. J.N.M.CHALMERS and K.BOHEIMER:
Pure Red-Cell Anaemia in Patients with Thymic Tumors.
Brit.Med.J. 2, 1514-1518 (1954)
17. A.B.CHEDIAK, R.FUSTE and G.V.ROSALES:
Timoma y anemia aplastica, Consideraciones generales - presen-tacion de un caso.
Arch.Hosp.Univ.Havana 5, 27-39 (1953)
18. G.CASPAO, Gy.BARADNAY und K.RAK:
Fatal verlaufende Panhämophthisis nach Thiomizid-Behandlung.
Z.klin.Med. 156, 415-420 (1960)
19. B.CLARKSON and D.J.PROCKOP:
A regenerative anemia associated with benign thymoma.
New Zealand J.Med. 259, 253-258 (1958)
20. D.B.CLAUDON and A.A.HOLBROOK:
Fatal aplastic anemia associated with chloramphenicol therapy.
Report of two cases. J.Amer.Med.Ass. 1952, 912-914

21. J.DAUSSET et BERGEROT-BLONDEL:

Etude d'un anticorpe allergique actif en présence de para-amino-salicylate de soude (PAS) contre les hematies, les leukocytes et les plaquettes humaines.

Vox sang. Basel, N.S. 6, 91-109 (1961)

22. J.DAVIDSON:

Hemochromatosis, Thymoma, Severe Anemia and Endocarditis in a Woman.

Illinois Med.J. 80, 427-432 (1941)

23. R.R.DAVIES, Charles FISCH and E.Paul TISCHER:

Pancytopenia due to mesantoin. Report of a case.

New Zealand J.Med. 242, 863-864 (1950)

24. H.James DAY, Fred G.CONRAD and Charles A.DOAN:

A case of diffuse histiocytosis X with aplastic anemia.

Amer.J.Med. 26, 152-156 (1959)

25. P.V.DITTRICH und A.HITTMAR jr.:

Beitrag zu den medikamentösen Knochenmarkschädigungen (Med. Univ.-Klin. Innsbruck).

Med.Klin. 1952, 1565-1567

26. Bernard DREYFUS:

Pancytopenies idiopathiques chroniques sans splenomegalie.

Sang 29, 89-91 (1958)

27. H.von ELMENDORFF und P.P.KOELZER:

Studien über die Beeinflussung experimentell erzeugter Panmyelophthisen. II. Medikamentöse Beeinflussung.

Z.ges.exp.Med. 131, 10-21 (1951)

28. Klaus ENGELBART und Reinhart KANTHER:

Über Knochenmarkinsuffizienz bei generalisierter Tuberkulose.

Münch.med.Wschr. 102, 1062-1066 (1960)

29. P.EHRLICH:

Über einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks.

Charité Ann. 13, 300 (1888)

30. M.A.ETCHEVERRY, E.E.CAPALBOY, José B.PANTANO:
Mielopatia involutiva.
Rev.Soc.argent.Hematol.y Hemoter. 5, 62-65 (1955)
31. Zelman FREEMAN:
Pure red-cell anemia and thymoma. Report of a case.
Brit.med.J. I, 1390-1392 (1960)
32. Lars FRIBERG and Joan MARTENSSON:
Case of panmyelophthisis after exposure to chlorophenothane and benzene hexachloride (Dep.of Occupation.Hyg., Nat.Inst.of Publ. Health, Tomtebodavägen, Med.Clin. Lund, Sweden)
33. C.GASSER:
Aplastische Anämie (chronische Erythroblastophthise) und Cortison (Univ.-Kinder-Klinik Zürich).
Schweiz.med.Wschr. 1951, 1241-1242
34. G.GEORGES et J.CAHN:
Recherches sur l'anémie au chloramphenicol.
Thérapie 12, 960-971 (1957)
35. Giovanni GIAMMARINARO:
Mielosi aplastica globale con osteosclerosi diffusa da intossicazione cronica da xilolo.
Osp.magg. (Milano) 44, 281-285 (1956)
36. I.GOIA, I.FLORESCU, N.GANEA, O.BLENDEA und T.LUPSAIU:
Beiträge zur Ätiologie und Pathogenese der kryptogenetischen Panmyelopathien.
Viata med. (Bucaresti) 5, Nr.2, 141-146 (1958)
37. Malcolm M.HARGRAVES, Stephan D.MILLS and Frank J.HECK:
I. Aplastic anemia associated with the administration of chloramphenicol. Experience at the clinic.
Proc.Staff meet.Mayo-Clin. 27, 280-281 (1952)
II: Aplastic anemia associated with administration of chloramphenicol.
J.Amer.Med.Ass. 149, 1293-1300 (1952)
38. C.W.HAVARD and Ronald Bodley SCOTT:
Thymic tumour and erythroblastic aplasia. Report of three cases and a review of the syndrome.
Brit.J.Haemat. 6, 178-190 (1960)

39. L.A.HAWKINS and H.LEDERER:
Fatal aplastic anaemia after chloramphenicol-treatment (Roy.Infirm., Doncaster).
Brit.Med.J. 4781, 423-236 (1952)
40. Günther HAYDN:
Knochenmarkinsuffizienz nach Benzolintoxikation.
Die Medizinische 1957, 744-748
41. F.G.J.HAYHOE:
Aplastic anaemia occuring eight years after T.N.T.poisoning.
Brit.Med.J. 4820, 1143-1144 (1953)
42. F.G.J.HAYHOE and D'Almero KOK:
Mudallary aplasia in chronic myeloid laukemia during busulphan therapy.
Brit.Med.J. Nr.5059, 1468-1471 (1957)
43. H.H.HENNEMANN und J.FALCK:
Über Kombinationen von aplastischen mit hämolytischen Syndromen
(I.Med.Univ.-Klin.d.Charité, Berlin).
Acta haemat. (Basel) 18, 219-228 (1957)
44. H.H.HENNEMANN, W.ZYLKA und D.MEVENKAMPF:
Die Panmyelopathie als Erscheinungsform der Knochenmarksdysplasie.
Medizinische 1959, 1340-1344
45. Donald R.HOLSINGER, David G.HANLON and John S.WELCH:
Fatal aplastic anemia following sulfamethoxypyridazine therapy.
Proc.Mayo Clin.33, 679-681 (1958)
46. G.H.HUMPHREYS and H.SOUTHWORTH:
Aplastic Anemia Terminated by Removal of Mediastinal Tumour.
Amer.J.Med.Sc. 210, 501-510 (1945)
47. Janos IVANYI und Nandor RETHLY:
Ein Fall von Chloramphenicol-Intoxication, kompliziert durch schwere Blutungen.
Fol.Haemat. 75, 571 (1958)
48. A.W.JOHNSTON:
Aplastic anaemia following treatment with chloramphenicol. Transfusion of polycythaemic blood using sequestrene (Roy.Victoria Infirm., Newcastle upon Tyne). Lancet 1954, II, 319

49. John W. JOSSE and Sumner I. ZACKS:
Thymoma and pancytopenia. Report of a case and review of the literature.
New England J. Med. 259, 113-117 (1958)
50. Yasuo KAWAKITA:
I. Aregenerative anemia (aplastic and hypoplastic anemia) in Japan.
14. Japan. Med. Congr. 1, 215-220 (1956)
II. Über die Wirkung der Splenektomie bei aplastischer Anämie.
5. Congr. Europ. Ges. Hämatol. 1956, 329-333
51. J. H. KÄHLER:
Kritische Beurteilung der Blutschäden durch Chloramphenicol.
Internist 3, 437 (1962)
52. KEGELS:
Un cas d'anémie aplastique d'origine professionnelle probable par le white spirit.
Arch. nelges Med. soc. 16, 161-174 (1958)
53. Sven-Åge KILLMANN:
A case of pancytopenia in hypopituitarism. With a review of the hematological changes in clinical and experimental pituitary insufficiency (Med. Dep. A, Univ.-Clin. Rigshosp., Copenhagen).
Acta haematol. (Basel), 15, 34-45 (1956)
54. Hans KIRCHMAIR:
Tödliche Panmyelopathie unter kombinierter Therapie mit Röntgenstrahlen und N-Oxyd-Lost (Mitomen).
Wien. klin. Wschr. 72, 281-284 (1960)
55. Necati KOSAN:
Pancytopenie als Komplikation einer Hepatitis und Ursache einer Leberdystrophie.
Med. Wschr. 10, 794-796 (1956)
56. Pentti KOSKINEN:
A fatal case of pancytopenia developping during Mesantoin treatment.
DucJecim (Helsinki) 69, 644-646 (1953)

57. F.KURREIN:
Pure red cell anemia coincident with benign thymoma.
J.Clin.Path. 12, 319-321 (1959)
58. V.LACHNIT und E.E.REIMER:
Panmyelopathien durch aromatische Lösungsmittel.
Wien.klin.Wschr. 71, 365-368 (1959)
59. J.LEBON et J.MESSERSCHMITT:
Myélose aplastique d'origine médicamenteuse myéloblastose aigue terminale réflexion pathogénique.
Sang 26, 799-804 (1955)
60. H.LEUPOLD und H.THIELE:
Über Serumeiweiβveränderungen bei Panmyelopathie (Med.Univ.-Poliklin.Leipzig).
Fol.haemat. (Lpz.) 73, 106-118 (1955)
61. E.LORENZ und K.QUAISER:
Panmyelopathie nach Hepatitis epidemica. (Univ.-Kinderklin.Graz).
Wien.med.Wschr. 1955, 19-22
62. John LOUIS, W.R.BEST, M.H.LEPPER and L.R.LIMARZI:
Bone marrow finding in infections disease (Dep.of Med.Univ. of Ill.Coll. of Med. and Municipal Contagious Dis.Hosp., Chicago).
Acta haematol. 12, 293-304 (1954)
63. R.LOUWETTE et A.LAMBRECHTS:
La toxicité sanguine du chloramphénicol.
Rev.méd.Liège 12, 10-16 (1957)
64. Magojiro MAEKAWA:
"Erythron-allergy" and "Leukon-allergy": an attempt to approach experimentally to the pathogenesis of aplastic anemia (S.Congr. Internat.d'Hématol., Paris, Septembre 1954).
Rev.belge Path. 24, 455, 1955
65. K.MARKYCOSTAS und X.KURKUMELI:
Über passagere Knochenmarksaplasie (Owren-Syndrom).
Wien.Z.inn.Med. 39, 189-213 (1958)
66. Y.MATOTH, E.ELIAN, D.NELKEN and A.C.NEVO:
Specifity of lytic factors for erythrocytes and platelets in a case of pancytopenia. Blood 11, 735-744 (1957)

67. MATRAS and A.PRIESEL:
Über einige Gewächse des Thymus.
Beitr. path. Anat. 80, 270-306 (1928)
68. Paul R. McCURDY:
Chloramphenicol bone marrow toxicity.
J. Amer. Med. Ass. 176, 588-593 (1961)
69. K.H. MICHEELS:
Panmyelopathie mit letalem Ausgang unter der Wirkung von Amino-
phenazon.
Z. ges. inn. Med. 16, 219-221 (1961)
70. H.G. MIELKE:
Aplastische Anämie (Erythroblastophthise) nach INH-Behandlung.
Fol. haemat. (Frankfurt/M.) 2, 1-10 (1958)
71. P. MIESCHER und K.O. VORLAENDER:
Immunopathologie in Klinik und Forschung. 2. Aufl. (1961),
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart
72. Masashi MIYAKE:
Etude anatomique de l'anémie aplastique observée en Japan.
Semaine Hop. 1954, 3098-3101
73. Daniel N. MOHLER and Byrd S. LEAVELL:
Aplastic anemia. An analysis of 50 cases.
Ann. intern. Med. 49, 326-362 (1958)
74. H. MÜHLBAUER:
Antistinerfolg und aplastische Anämie während einer Trichinoseepi-
demie (Med. Abt., Städt. Krankenhaus Landshut).
Münch. med. Wschr. 1952, 1065-1070
75. Wolfgang MÜLLER und Jürgen WEINREICH:
Immun-Pancytopenie (Med. Univ.-Klin., Freiburg/Brsg.)
Klin. Wschr. 1956, 505-509
76. W.D. NICOLL, A.J. WATSON and J.W. WHITELAW:
Two cases of marrow failure with massive marrow plasmocytosis
simulating myelomatosis.
J. Clin. Path. 11, 377-381 (1958)

77. Teodoro P.NUGUID and Harry E.BACON:

Aplastic anemia following Chloramphenicol-therapy in chronic ulcerative Colitis. Report of a case (Aplastische Anämie nach Chloramphenicol-Behandlung bei einer chronischen ulcerösen Colitis. Bericht über einen Fall). (Dep.of Proctol.Surg., Temple Univ.-Med. Center, Philadelphia).

Dis. Colon Rectum 4, 269-274 (1961)

78. R.OPSAHL:

Thymus Cancer and Aplastic Anemia.

Nord.med. 2, 1835-1836 (1939)

79. Edwin E.OSGOOD:

Drug induced hypoplastic anemias and related syndroms (Div. of Exp.Med., Univ.of Oregon Med.School, Portland. Symp. on Anemia, 34th Ann.Sess., Amer.Coll.of Physicians, Atlantic City, N.J., 17.IV.1953).

Ann.Int.Med. 39, 1173-1188 (1953)

80. Faruk L.OZER, Wayne E.TRUAX and William C.LEVIN:

Erythroid hypoplasia associated with chloramphenicol therapy.

Blood 16, 997-1001 (1960)

81. G.PANIAGUA, E.Lopez GALIACHO y M.Jiminez CASADO:

Anemias aplásticas. Los mastocitos en la medula osea como interesante dato cito-logico de aplicacion a su diagnostico. (Secc.de Hematol., inst.de Invest.Méd.Madrid).

Rev.clin.espan. 50, 135-138 (1953)

82. Leo G.PARMER and Arthur SAWITSKY:

Fatal aplastic anemia following quinacrine therapy in chronic descoid lupus erythematosus (Med.Serv., Queens Gen.Hosp. Jamaica, N.Y.).

J.Amer.Med.Ass. 153, 1172-1174 (1953)

83. PIERRE-BOURGEOIS, VIC-DUPONT et G.V.LEVY:

Tuberculose splénique, cliniquement primitive avec pancytopenie et purpura.

Biell.et Mém.Soc.med.Hop. Paris, Sér.4, 73, 515-519 (1957)

84. Richard F.PLATZER, Clifton SPRINGS and Lawrence E.YOUNG:

Idiopathic hypoplastic anemia.

N.Y.St.J.Med. 59, 4554-4557 (1957)

85. S.RADOJEVIC and A.HAHN:
Beeinflusst der Thymus die Zahl der Granulocyten?
Strahlentherapie 53, 90-101 (1935)
86. A.J.RAMOS and Jr.LOEB:
Presentation of Case. Comment. Diagnostic Problems.
J.Am.Med.Ass. 160, 1317-1319 (1956)
87. A.RAVINA, B.MAUPIN, R.CLAISSE et H.CHIMINES:
Traitement d'un cas d'aleucie hémorragique par transfusion de suspensions globulaires concentrées.
Presse méd. 1951, 1041-1043
88. Jack J.RHEINGOLD and Carroll L.SPURLING:
Chloramphenicol and aplastic anemia.
J.Am.Med.Ass. 149, 1301-1304 (1952)
89. Murray L.RICH, Robert J.RITTERHOFF and Robert J.HOFFMAN:
A fatal case of aplastic anemia following chloramphenicol therapy
(Dep. of Internal Med. and Path., St.Elizabeth's Hosp., Cooington, Kentucky).
Ann.int.Med. 33, 1459-1467 (1950)
90. J.F.ROSS, S.C.FINCH, R.B.STREET and J.W.STRIEDER:
Simultaneous Occurrence of Benign Thymoma and Refractory Anemia.
Blood 9, 935-952 (1954)
91. David RUBIN, Austin S.WEISBERGER and Don R.CLARK:
Early detection of drug induced erythropoietive depression.
J.Lab.Clin.Med. 56, 453-462 (1960)
92. R.PUCCIA:
Su di un caso di anemia aplastica in una bambina da probabile iperdosaggio di chloramphenicolo guarita mediante transfusioni ripetute di sangue (Osp. Civ. "L.Bonomo", Andria, Bari).
Clin.nuova (Roma) 14, 505-513 (1952)
93. Milton S.SACKS, George T.BRADFORD and Carroll L.SPURLING:
Aplastic anemia complicating streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. Report of a case with recovery.
J.Am.Med.Ass. 147, 308-311 (1951)

94. H.SCHMIDT-ELMENDORFF und P.P.KOELZER:
Studien über die Beeinflussung experimentell erzeugter Panmyelophthisen. I. Über die experimentelle Panmyelophthise durch Cyto-
statika.
Z.exper.Med. 129, 314-324 (1957)
95. SCOTT and LOEB:
Exposure to insecticides, bone marrow failure, gastrointestinal
bleeding, and uncontrolled infection.
Am.J.Med. 19, 274-284 (1955)
96. Martin SEIP:
Aplastic crisis in a case of immuno-hemolytic anemia (Children's
Hospital, Univ. Oslo).
Acta med.scand. (Stockh.) 153, 137-142 (1955)
97. O.SEMRAD:
Isolierte aplastische Anämie - Erythroblastophthise.
Vnitřní lēk. 2, 596-597 (1956)
98. F.SIGUIER, Cl.BETOURNER, G.MATHE, R.CAQUET, A.MILHAUD et
F.KAHN:
L'association tumeur thymique-aplasie médullaire.
Sem.Hop. Paris 36, 805-812 (1960)
99. R.K.SMILEY, G.E.CARTWRIGHT and M.M.WINTROBE:
Fatal aplastica anemia following chloramphenicol.
J.Am.Med.Ass. 1952, 914-918
100. Carl H.SMITH:
Pure red-cell anemia.
J.Pediat. (St.Louis) 54, 609-616 (1959)
101. Bernard STRAUS:
Aplastic anemia following exposure to carbon tetrachloride (Med.
Serv., Veterans' Administr.Hosp. Bronx, N.Y.).
J.Am.Med.Ass. 155, 737-739 (1954)
102. Philipp STURGEON:
Fatal aplastic anemia in children following chloramphenicol (chloro-
mycetin) therapy. Report of four cases.
J.Am.Med.Ass. 1952, 918-922

103. L.G.SUHLAND, A.S.WEISBERGER:
Hematologic Toxicity of a Chloramphenicol Analogue (Highland View Hosp., Dep.of Med. Western Reserve Univ., Cleveland/Ohio).
Am.J.Med.Sci. 244 (1962) 16
104. H.THIELE:
Zur heutigen Kenntnis der Panmyelopathie.
Z.ärztl.Forthbildg. 50, 886-890 (1956)
105. Henry E.THOMPSON and Harold J.ROWE:
A case of hypoplastic anemia with secondary thrombocytopenia purpura following the use of chloramphenicol.
Ann.Int.Med. 39, 1124-1129 (1953)
106. Leo C.UNDERWOOD:
Fatal bone marrow depression after treatment with acetazolamide (Diamox).
J.Am.Med.Ass. 161, 1477-1478 (1956)
107. M.C.VERLOOP:
Panhematopenia and hypersplenism. Observations with reference to a case report. (Med.Dep., Univ.Utrecht).
Acta med.scand. (Stockh.) 140, 364-373 (1951)
108. Pasquale VISCONTI:
Sulla mielosi aplastica globale da chloramphenicolo. Contributo clinico. (XI.Div.di Med., Osp. "A.Cardarelli", Osp. Riun., Napoli).
Riforma med. 1956, 1043-1047
109. Oldrich VOJTISEK and Vladimir MATEJICEK:
The appearance of bone marrow suppression during gold treatment of chronic progressive polyarthritis.
Cas.lek.cesk. 1956, 884-888 mit engl.
110. Henry W.WALTERS:
Aplastic anemia following the use of streptomycin and paraaminosalicylic. Report of a fatality (Tbc.-Serv., Veterans Administr. Hosp., St.Cloud).
Am.Rev.Tbc. 68, 455-457 (1953)
111. H.WEICKER und H.FICHSEL:
Durch Masern ausgelöste Umwandlung einer subakuten Erythroblastopenie in eine aplastische Anämie (Univ.-Kinderklin.Bonn).
Schweiz.med.Wschr. 91, 1213-1215 (1961)

112. J.G.WEINBAUM and R.F.THOMPSON:
Erythroblastic Hypoplasia associated with Thymic Tumor and
Myasthenia Gravis. Report of a Case.
Am.J.Clin.Path. 25, 761-769 (1955)
113. O.WEINMANN:
Ein weiterer Fall von aplastischer Anämie durch Mesantoin (I.Med.
Abt., Wihelminenspital Wien).
Wien.klin.Wschr. 1951, 587-588.
114. L.E.WILSON, M.S.HARRIS, H.H.HENSTELL, O.O.WITHERBEE and
J.KAHN:
An aplastic anemia following prolonged administration of chloram-
phenicol. A report of two cases, one a fatality (Med.Dep. Los
Angeles County Hosp. and Cedars of Lebanon Hosp. and Univ. of
South California Med.School, Los Angeles).
J.Am.Med.Ass. 149, 231-234 (1952)
115. Patricia WILSON, F.I.R.MARTIN and P.M.LAST:
Bone-marrow depression in tetanus. Report of a fatal case.
Lancet 1956, II, 442-443 (Austral.).
116. B.WOLMAN:
Fatal aplastic anemia after chloramphenicol.
Brit.Med.J. 4781, 426-427 (1952)
117. ZBINDEN und A.STUDER:
Beurteilung der unspezifisch-toxischen Wirkungen von Arzneimitteln
aus dem Knochenmark der Ratte (Med.Laborat. F.Hoffmann-La
Roche & Co. AG., Basel).
Arch.exper.path.u.pharmakol. 226, 180-196 (1955)

Für die liebenswürdige Überlassung des Themas und die freundliche
Unterstützung bei meiner Arbeit danke ich

Herrn Professor Dr. Friedrici

verbindlichst.

LEBENS LAUF

Am 9.3.1935 wurde ich als 1.Kind der Eheleute Gholam Ali und Farkhondeh Irannejad in Ahwaz/Iran geboren. 1942 wurde ich in die Volksschule aufgenommen, die ich 1948 mit Erfolg verließ. Anschließend habe ich mich am Gymnasium Razi in Abadan immatrikuliert, wo ich 1953/54 mein Abitur absolvierte. Danach meldete ich mich freiwillig zum 18-monatigen Wehrdienst.

Im Oktober 1957 bin ich an der hiesigen Universität als Gasthörer aufgenommen worden. Ein Jahr später habe ich mich nach bestandener deutscher Sprachprüfung als ordentlicher Studierender eingeschrieben. Im April 1959 habe ich das Vorphysikum (Gesamturteil "gut") und im August 1960 das Physikum (Gesamturteil "befriedigend") absolviert. Im März 1965 habe ich das Medizinische Staatsexamen (Gesamturteil "gut") bestanden. Seit 1.April 1965 bin ich als Medizinalassistent im Herz-Jesu-Krankenhaus Fulda (Chirurg. Abteilung) beschäftigt.

